

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗА НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НИТРОЗИЛИРУЮЩЕГО И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

*Пискун Д.В., Семенов В.М., Солодков А.П., Деюн Г.В.
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Введение. Сальмонеллезы на протяжении последних десятилетий привлекают большое внимание многих ученых и практических врачей, что подчеркивает их особую социальную значимость [1, 2, 3]. Актуальность изучения данной проблемы определяется довольно широкой распространенностью сальмонеллезов и частым развитием тяжелых форм вплоть до развития инфекционно-токсического (гиповолемического) шока [4, 5]. Поэтому разработка новых подходов к терапии тяжелых форм сальмонеллеза на основе изучения показателей свободнорадикального окисления липидов (показатели свидетельствующие о окислительном стрессе) и нитрозилирующем стрессе является особенно актуальной.

Целью работы явилась разработка новых подходов к лечению тяжелых форм сальмонеллеза на основе изучения показателей нитрозилирующего и окислительного стресса.

Материалы и методы исследования. О показателе нитрозилирующего стресса судили по уровню нитритов/нитратов в крови пациентов тяжелыми формами сальмонеллеза (n=8) на 1, 3 и 5 сутки от момента поступления в стационар.

Уровень нитритов/нитратов определялся по методике основанной на восстановлении нитратов до нитритов цинковой пылью в щелочной среде в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди с последующей фотометрией.

При определении окислительного стресса оценивался уровень малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, в крови больных тяжелыми формами сальмонеллеза (n=8), взятой на 1-3-5 сутки от момента поступления в стационар

Определение уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме пациентов с тяжелыми формами сальмонеллеза оценивали фотометрическим методом с использованием стандартного набора реагентов (1% ортофосфорной кислоты, 0,6% тиобарбитуровой кислоты, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, бутанола).

Измерение диеновых конъюгатов (ДК) в плазме пациентов тяжелыми формами сальмонеллеза оценивали по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изоропильных экстрактов.

Дополнительно был оценен уровень нитритов/нитратов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида в сыворотке практически здоровых доноров - контрольная группа (n=25).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 7.0. Рассчитывали среднюю арифметическую (М), стандартную ошибку средней арифметической ($\pm m$), достоверность различий (p). Соответствие всех анализируемых переменных нормальному распределению было проверено с использованием метода Колмогорова-Смирнова. В случае распределения вариант не соответствующих нормальному распределению для проверки достоверности различий (p) был использован непараметрический анализ.

Результаты исследования. При оценке кинетики уровня нитритов/нитратов у пациентов тяжелой формой сальмонеллеза, оказалось, что в первые сутки поступления их концентрация в плазме составила $33,17 \pm 7,44$ мкмоль/л, что оказалось достоверно выше ($p=0,037697$), чем в контрольной группе доноров. На третьи сутки уровень нитритов/нитратов в плазме составил $30,4 \pm 3,84$ мкмоль/л ($p=0,358356$) в сравнении с контрольной группой доноров. К 5 суткам от момента госпитализации, у пациентов сальмонеллезом, оказалось, что показатель нитроксидемии оказался достоверно выше в сравнении с контрольной группой доноров ($p=0,007303$) и составил $34,49 \pm 4,47$ мкмоль/л.

При оценке уровня промежуточных продуктов перекисидации - диеновых конъюгатов в первые сутки от момента поступления их концентрация у пациентов тяжелыми формами сальмонеллеза составила $139,35 \pm 22,17$ нМ/г липида, что оказалось выше, чем в контрольной группе доноров ($p=0,071288$). На третьи сутки уровень ДК в сыворотке повысился до $182,05 \pm 65,77$ нМ/г липида ($p=0,071288$) в сравнении с контрольной группой доноров. На 5 сутки концентрация диеновых конъюгатов в плазме пациентов сальмонеллезом несколько снизился и составил $173,3 \pm 106,26$ нМ/г липида, однако оставалась по-прежнему выше, чем в контрольной группе доноров ($p=0,071288$).

При оценке уровня малонового диальдегида в плазме крови, в первые сутки от момента госпитализации, его концентрация у пациентов тяжелыми формами сальмонеллеза составила $99,57 \pm 17,54$ нМ/г белка, что оказалось несколько выше, чем в контрольной группе доноров ($p=0,558414$). На третьи сутки уровень МДА в плазме возрос и составил $128,27 \pm 35,54$ нМ/г белка, что оказалось достоверно выше, чем в контрольной группе доноров ($p=0,0028855$). К

5 суткам от момента возникновения шока уровень накопления малонового диальдегида в сыворотке повысился еще больше и составил $130,46 \pm 35,11$ нМ/г белка, что по-прежнему оставалось достоверно выше, чем в контрольной группе доноров ($p=0,0028855$).

Выводы.

1. У пациентов тяжелыми формами сальмонеллеза наблюдается развитие нитрозирующего и окислительного стресса, что свидетельствует о гиперпродукции молекул оксида азота при данном патологическом состоянии и требует медикаментозной коррекции.

2. Пациентам тяжелыми формами сальмонеллеза необходимо ежедневное назначение ингибиторов гиперпродукции молекул оксида азота (например, пентоксифиллина) вплоть до 5 суток от момента возникновения гиповолемического шока, которые будут снижать выраженность, как нитрозирующего, так и окислительного стресса

3. В связи с наличием выраженного окислительного стресса у пациентов тяжелыми формами сальмонеллеза, в схемы их лечения оправдано включение антиоксидантных витаминных комплексов.

Литература:

1. Акимкин, В.Г. Эпидемиологические особенности нозокомиального сальмонеллеза, обусловленного *S typhimurium*, в крупных многопрофильных стационарах для взрослых: Автореф дис ... д-ра. мед. наук:14.00.30 / В.Г. Акимкин, Московская медицинская академия им И.М.Сеченова - М., 1998. - 48 с.

2. Дмитраченко, Т.И. Сальмонеллезы, клинико-эпидемиологические и микробиологические аспекты терапии / Т.И. Дмитраченко, В.М. Семенов - Витебск: Изд-во ВГМУ, 2001. - 148 с.

3. Лобзин, Ю.В. Клиника, диагностика и лечение актуальных кишечных инфекций / Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, С.М. Захаренко - СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999 - 192 с.

4. Пак, С.Г. Сальмонеллез / С.Г. Пак, М.Х. Турьянов, М.А. Пальцев - М.: Медицина, 1988 - 304 с.

5. Khan, S. A lethal role for lipid A in Salmonella infections / S. Khan, P. Everest, S. Servos et al. Mol. Microbiol, 1998 - Vol. 29(2). - P.571-579.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Б07М-053).